Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Kommissarischer Direktor: Professor Dr. V. Probst

PLANIMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE VERTEILUNG DER LACTATDEHYDROGENASE BEIM CARCINOM DES CORPUS UTERI

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin

der Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von
Hermann Krautter
aus Esslingen

1974

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Kommissarischer Direktor: Professor Dr. V. Probst

PLANIMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE VERTEILUNG DER LACTATDEHYDROGENASE BEIM CARCINOM DES CORPUS UTERI

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin

der Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von
Hermann Krautter
aus Esslingen

1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan	:	Professor Dr. E. Körber
1. Berichterstatter	:	Priv. Doz. Dr. A. Pfleiderer
2. Berichterstatter	:	Professor Dr. Dr. h.c. H. Roemer

Ich danke Herrn Priv. Doz. Dr. A. Pfleiderer für die Überlassung des Themas und des histochemischen Materials. Ich danke ihm auch für dessen freundliche und hilfsbereite Beratung bei der Ausführung der Arbeit.

Index

I	Einleitung	1
II	Untersuchungsmaterial	7
III	Methodik	1o
IV	Auswertung	17
1)	Gewebsanteile quantitativ	17
2)	Abhängigkeit vom Alter	17
3)	Abhängigkeit von der Carcinom-Ausdehnung	21
4)	Abhängigkeit von der Vorbehandlung	23
5)	Abhängigkeit von der Invasion ins Myometrium	25
6)	Abhängigkeit von der Differenzierung	27
7)	Abhängigkeit von der Prognose	3o
V	Diskussion	31
VI	Zusammenfassung	37
VII	Autorenverzeichnis	39

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546528_0050

I Einleitung

1.) Die Lactatdehydrogenase

Die Lactatdehydrogenase wurde 1919 von Meyerhof im quergestreiften Muskel entdeckt und 1943 erstmals aus dem Jensen-Sarkom der Ratte kristallin dargestellt. Wegen ihrer Bedeutung für die Glykolyse ist die Lactatdehydrogenase im tierischen und menschlichen Organismus weit verbreitet und kommt in allen Körperflüssigkeiten und nahezu allen Zellen vor. Innerhalb der Zelle liegt der Hauptteil gelöst im Cytoplasma, der Rest verteilt sich auf Mitochondrien, Mikrosomen und in geringerer Aktivität auch auf den Zellkern (Hirsch-Hoffmann, 1964) (Wieland u.a., 1959) (Siebert, 1961). Die Permeabilität der Zellmembran für Lactatdehydrogenase ist normalerweise gering, kann aber durch gewisse Noxen gesteigert werden. Jedes Lactatdehydrogenasemolekül ist aus vier Monomeren aufgebaut, die jeweils wieder mit einem Molekül NAD verbunden sind. Man kann 5 Isoenzyme unterscheiden: MMMM, MMMH, MMHH, MHHH, HHHH. Es kristallisieren sich zwei Typen heraus: der Herzmuskeltyp und der Skeletmuskeltyp.
Die Lactatdehydrogenase katalysiert die letzte Stufe der anaeroben Glykolyse:

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \quad \rightleftharpoons \quad \text{L-Lactat} + \text{NAD}^+$$

Diese Reaktion ist reversibel und kann somit die z.B. bei Muskelarbeit anfallende Milchsäure wieder oxydieren.

2.) Lactatdehydrogenase im Tumorgewebe

Innerhalb des Tumorgewebes variiert die Lactatdehydrogenase - Aktivität zwar beträchtlich von Tumor zu Tumor, liegt aber im allgemeinen höher als im korrespondierenden Normalgewebe (Lindenschmidt, 1962) (Pfleiderer, 1969): Im Ovarialcarcinom zeigen sich signifikant höhere biochemische Aktivitäten der Lactatdehydrogenase als im zugehörigen Normalgewebe (Kidess, 1969). Auch beim Plattenepithelcarcinom der Portio ergeben sich histochemisch auffallend hohe Lactatdehydrogenase-Werte (Ishihara u.a., 1964).

3.) Lactatdehydrogenase im Endometrium und im Endometrium-Carcinom

Lindenschmidt und Zeile (1962) untersuchten zum ersten Mal biochemisch das Verhalten der Lactatdehydrogenase im Endometrium: Während des mensuellen Cyclus steigt die Lactatdehydrogenase-Aktivität um das Vierfache an bis zum 17. - 18. Tag und nimmt dann wieder ab. Es zeigte sich auch, daß die Glykolyse beim Adenocarcinom des Endometriums bis um das Zehnfache erhöht ist, und die Lactatdehydrogenase-Aktivitäten eindeutig oberhalb

des doppelten Mittelwertes der funktionslosen Endometrien und Corpuspolypen liegen. Auch Thiery und Willighagen (1967) fanden beim Endometrium-Carcinom auffallend hohe Lactatdehydrogenase-Werte. Umfangreiche histochemische Untersuchungen qualitativer Art legte zum ersten Mal Pfleiderer (1968) vor, der die Lactatdehydrogenase-Aktivitäten anhand von 65 Fällen mit Corpuscarcinom untersucht hat. Er setzte das gefundene Enzymmuster in Abhängigkeit zu klinischen, anatomisch-pathologischen und hormonellen Faktoren:

1) Hinsichtlich des Erkrankungsalters zeigt sich bei jüngeren Frauen (unter 6o Jahren) die Lactatdehydrogenase-Aktivität erhöht gegenüber älteren Patientinnen.

2) Ausgedehnte Carcinome, besonders metastasierende, reagieren wesentlich stärker als die circumscripten.

3) Überwiegend exophytische Tumoren zeigen Stellen mit höherem Lactatdehydrogenase-Gehalt, während bei den endophytischen die gleichmäßige Verteilung auffällt.

4) Den Einfluss des Differenzierungsgrades des Carcinoms auf die Lactatdehydrogenase-Verteilung hält Pfleiderer für relativ gering.

Man kann die Funktion der Lactatdehydrogenase im Carcinomgewebe untersuchen, indem man die Enzymaktivität im Tumorhomogenat oder im Serum mißt, oder aber mit histochemischen Methoden:

Bei der üblichen Homogenisierung wird der organoide Aufbau des Carcinoms nicht berücksichtigt. Wachsendes Tumorgewebe läßt sich vom Stroma und von degenerativ verändertem Parenchym nicht isolieren. Weiterhin können selbst morphologisch gleichwertige Zellen eines Carcinoms unterschiedliche Enzymaktivitäten aufweisen. Die Enzymaktivität im Tumorhomogenat stellt deshalb nur einen Mittelwert dar, der außerdem noch weitgehend von der Größe des Tumoranteils bei der Probeexcision abhängig ist (Pfleiderer, 1968).

Die Lactatdehydrogenase-Aktivität im Serum hängt von verschiedenen Faktoren ab: Zerfall von glatter- und Herzmuskulatur und der Zerfall von Leberzellen spielt neben dem Tumorstoffwechsel eine entscheidende Rolle.

Durch histochemische Untersuchungen dagegen kann man die Verteilung der Lactatdehydrogenase im Tumorgewebe lokalisieren, um Aussagen über das Verhalten des Tumors zu ermitteln. Bei carcinomatösen Tumoren des corpus uteri liegt die Lactatdehydrogenase in allen nichtnekrotischen

Epithelien, in den Fibrocyten und Fibroblasten, in den glatten Muskelzellen des Myometriums, in den Gefässwänden und in geringem Maße auch in den Bindegewebsfasern des Stromas sowie in entzündlichen Infiltraten vor. Im Epithel besitzt die Lactatdehydrogenase die stärkste Farbreaktion, wechselt aber sehr stark sowohl bei den verschiedenen Tumoren, wie auch innerhalb des einzelnen Tumors selbst (Pfleiderer, 1968).

4) Fragestellung

In dieser Arbeit wird nun versucht, die Verteilung der Lactatdehydrogenase in Schnitten des Corpuscarcinoms quantitativ mit Hilfe der Planimetrie zu bestimmen.
Das Punktzählverfahren zum Bestimmen von Volumenanteilen ist bei Geologen und Mineralogen schon seit Mitte des letzten Jahrhunderts bekannt. Delesse (1847) fand, daß die Flächen der Anteile eines Minerals im Anschliffpräperat den Volumina im räumlichen Objekt entsprechen. Glagoleff (1933) führte die Treffermethode ein, die von Chalky (1943), Hennig (1957) und Haug (1955, 1962) vervollständigt wurde.
Quantitative Messungen von Enzymaktivitäten mit Hilfe der Planimetrie wurden bisher von Karzel (1972), Morlock (1972) und Schweizer (1972) am Ovarial-carcinom vorgenommen.

II Untersuchungsmaterial

Die vorliegende Arbeit beruht auf der Untersuchung von 9o Fällen eines Carcinoms des corpus uteri, die aus dem Krankengut der Universitäts-Frauenklinik Tübingen stammen.

Das Material wurde dem Krankengut der Jahre 1962 bis 197o entnommen. Dabei waren 82 Fälle nicht vorbehandelt und 8 Fälle intracavitär vorbestrahlt.

Das untersuchte Material ergibt repräsentative Werte aller operierten Corpus-Carcinomfälle, da sie unter keinerlei bestimmten Gesichtspunkten aus dem Krankengut ausgewählt wurden. Es wurden nur operable Patientinnen berücksichtigt. Die Universitäts-Frauenklinik Tübingen behandelt bevorzugt prognostisch schlechte Fälle. Das Krankengut stellt darum eine negative Auslese dar.

1.) Altersverteilung des Krankenguts	Fälle	
bis 44 Jahre	5	6 %
von 45 bis 49	3	3 %
von 5o bis 54	1o	11 %
von 55 bis 59	21	24 %
von 6o bis 64	21	24 %
von 65 bis 69	19	22 %
ab 7o Jahren	9	1o %

2.) Stadienverteilung			Fälle	
Stadium	0	Histologischer Verdacht auf Carcinom nicht bestätigt	0	0 %
Stadium	I	Das Ca ist auf das corpus uteri beschränkt	61	7o %
Stadium	II	Das Ca greift auf die Cervix über	13	15 %
Stadium	III	Das Ca erfasst Gewebe und Organe ausserhalb des Uterus, aber innerhalb des kleinen Beckens	9	1o %
Stadium	IV	Das Ca erfasst die Blase oder das Rectum oder greift über die Grenzen des kleinen Beckens hinaus	4	5 %

3.) Grad der Ca-Invasion im corpus uteri		
1) rein exophytisch wachsende Carcinome (XX)	15	17 %
2) überwiegend exophytisch wachsende Carcinome (XXN)	3o	34 %
3) überwiegend endophytisch wachsende Carcinome (XNN)	2o	23 %
4) rein endophytisch wachsende Carcinome (NN)	23	26 %

Diejenigen Gruppen mit überwiegend exophytischem Anteil (XXN) und diejenigen mit überwiegend endophytischem Anteil (XNN) wurden in exophytischen Teil (A) und endophytischen Teil (B) untergliedert.

4.) Differenzierungsgrad			Fälle	
1	=	hochdifferenziert	4	5 %
1 - 2	=	Übergang von hochdifferenziert zu mitteldifferenziert	26	29 %
2	=	mitteldifferenziert	21	24 %
2 - 3	=	Übergang von mitteldifferenziert zu entdifferenziert	24	27 %
3	=	entdifferenziert	13	15 %

5.) Überlebensrate

Gruppe A 1	Stadium I und 3 Jahre überlebt	54	93 %
Gruppe A 2	Stadium I und 3 Jahre nicht überlebt	4	7 %
Gruppe B 1	Stadium II und 3 Jahre überlebt	1o	77 %
Gruppe B 2	Stadium II und 3 Jahre nicht überlebt	3	23 %
Gruppe C 1	Stadium III und 3 Jahre überlebt	6	55 %
Gruppe C 2	Stadium III und 3 Jahre nicht überlebt	5	45 %
Gruppe D 1	Stadium IV und 3 Jahre überlebt	1	25 %
Gruppe D 2	Stadium IV und 3 Jahre nicht überlebt	3	75 %

III Methodik

1) Gewebspräparation

Im Operationssaal wurden aus dem corpus uteri o,5 cm breite Scheiben, die möglichst einen Querschnitt durch das ganze Carcinom ergaben, in Längsrichtung entnommen und sofort mit Kohlendioxid auf den Objekttisch des Kryostaten gefroren. Um einheitliche Schnittdicke zu erreichen ist es wichtig, daß ein Temperaturausgleich zwischen Gewebsblock und Kühlraum vor dem Schneiden stattfindet. Die Schnitte sind 14 μ dick und wurden auf die nummerierten, vorgekühlten Objektträger aufgezogen. Bis zur Färbung, die innerhalb 48 Stunden stattfinden mußte, blieben die Schnitte im Kryostaten.

2) Färbung

Inkubationslösung:

o,1 ml Natrium-DL-Lactat 1,o m
o,1 ml NAD 7,5 mg/ml
o,25 ml Nitro-BT 1 mg/ml
o,1 ml NaCN o,1 m
o,1 ml $MgCl_2$ o,o5 m
o,25 ml Phosphatpuffer o,o6 m, pH 6,8
o,1 ml H_2O

Es wurden nur geringe Mengen Inkubationslösung verwandt. Dazu wurden die Schnitte mit Paraffin umrandet und nur der Schnitt mit Inkubationslösung betropft. Durch die verhältnismäßig geringe Menge Substrat wurde auch die Gefahr der Diffusion löslicher Enzyme vermindert.

Die Verwendung von Nitro-BT und Tetra-Nitro-BT als Tetrazoliumsalz garantiert eine geringe Fettlöslichkeit und das Ausbleiben einer Farbstoffkristallisation (Rosa und Tsou, 1961). Die Lactatdehydrogenase reduziert diese Salze zum blauvioletten Formazan. Nitro-BT führt eventuell nach längerem Aufbewahren zu starken Farbreaktionen und in sehr fettreichen Geweben zu körnigem Ausfall des Formazans, was bei der Quantitativen Auswertung zu Abweichungen führen kann.

Bis Ende 1964 wurden der Inkubationslösung Polyvinylpyrolidon (PVP) zugesetzt, um die Mitochondien zu schützen und eine Diffusion löslicher Enzyme zu verhindern. Dies erwies sich als nicht richtig, (Pfleiderer, 1968) und ab 1964 wurde auf PVP verzichtet.

Die Substrate wurden nach Möglichkeit alle bei gleicher Molarität in die Reaktion eingeführt. Die Endkonzentration war immer o,1 m. Die Konstanthaltung

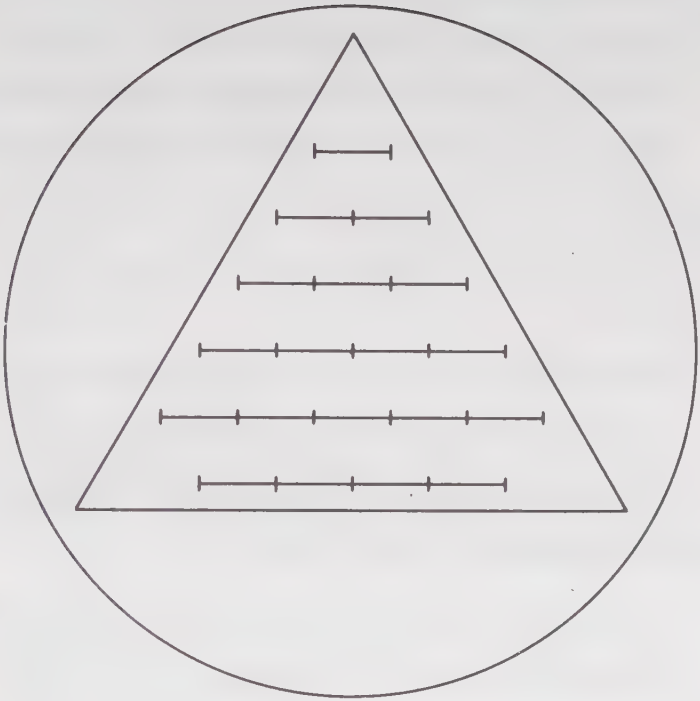
der Coenzymkonzentration ist für Reaktion und Verteilung des Formazans wichtig, da bei Verminderung der Konzentration sich die Färbung ändert.

Die Schnitte werden bei 37°C 3o Min. inkubiert. Durch die geringe Enzymkonzentration ist das Präparat selten überfärbt.

Die Substrate sind auf ein pH von 7,o eingestellt. Nur der Phosphatpuffer hat ein pH von 6,8.

Zur Kontrolle wurde immer ein Schnitt ohne Substrat inkubiert. Außerdem wurde an 1o Kontrollfällen eine vorherige Enzymaktivierung durch Hitze, Aceton und Formalin durchgeführt oder ein anderes Tetrazoliumsalz oder Coenzym verwandt.

Zur Nachbehandlung werden die Präparate in Pufferlösung gespült, in zehnprozentigem neutralen Formalin fixiert und in gesättigter Rohrzuckerlösung eingedeckt. Die Präparate werden im Dunkeln in Horizontallage aufbewahrt. Dadurch ist noch nach Jahren eine Lokalisation der Lactatdehydrogenase möglich. (Pfleiderer, 1968)



Meßgitter mit 25 Meßpunkten

ABB

3) Planimetrische Messungen: Punktzählverfahren

Das Prinzip des Punktzählverfahrens besagt, daß die Zahl der Treffer der Zahl der Volumenanteile entspricht. Sitte (1967) leitet als Grundlage der Treffermethode folgende Formel ab:

$$P_1 : P_2 : P_3 = A_1 : A_2 : A_3 = V_1 : V_2 : V_3$$

Das Spezialokular enthält ein kombiniertes Meßsystem mit einer Rasterplatte mit 25 Meßpunkten für die Trefferanalyse sowie einer Meßstrecke der Länge $L_T = 3_S$ aus den drei Seiten eines gleichseitigen Dreiecks für die Nadelanalyse (Sitte, 1967).
Die Punkte des Gitters (Abb. 1) stellen die Zielorte für die einzelnen Strukturelemente dar. Die Zahl der auf die Strukturelemente fallenden Treffer zeigt deren Ausdehnung an.

4) Geräte und Auszählverfahren

Zur Vergrößerung der Präparate wurde ein Mikroskop Zeiss / Standard KL 14 verwandt. Maßgeblich für die Wahl der Objektvergrößerung ergab sich: Man erreicht eine angestrebte Genauigkeit am schnellsten mit einem Raster, dessen Punktabstand grösser ist als das grösste Bildelement der betrachteten Gattung. So rühren nie zwei

Treffer vom selben Bildelement her (Fischmeister, 1967). Bei gegebenem Raster erwies sich die Gesamtvergrößerung vom 125-fachen (Okular 12,5-fach, Objekt 1o-fach) für die vorliegenden Präparate als geeignet.

Weiterhin wurde ein Satz mechanischer Zählgeräte verwandt. Sie ermöglichten, die Resultate festzuhalten, ohne den Blick vom Mikroskop abzuwenden. Außerdem addierten sie die einzelnen Ergebnisse auf, so daß nach dem Auszählen eines Präparats sofort das Endergebnis vorlag.

Zur weiteren Auswertung dieser Ergebnisse wurde eine elektronische Rechenmaschine Marke " Olympia " verwandt.

Das Okular enthielt eine Punkterasterplatte für die Treffer- und Nadelanalyse. Bei jedem Präparat wurden die Punkterasterplatte in 3o verschiedenen Positionen eingestellt. Das ergibt 75o Trefferpunkte pro Präparat. Die 3o verschiedenen Positionen der Rasterplatte wurden so eingestellt, daß sie ein Mäandermuster ergaben.

5) Aufteilung

Auf den Zählwerken werden für jedes Präparat folgende Werte registriert:

a) Epithel

I. starke Färbung

II. mittlere Färbung

III. schwache Anfärbbarkeit des Tumorepithels

b) Gefässe

c) Muskelzellen

d) Gewebslücken

e) Bindegewebe

6) Auswertung

Die Ergebnisse liegen in den Zählwerken summiert vor und werden dann mit einer elektronischen Rechenmaschine in Prozent umgesetzt. Von den einzelnen Gruppen wird dann der arithmetische Mittelwert errechnet. Die Auswertung ergibt bei der Aufgliederung des Epithels nach starker, mittlerer und schwacher Anfärbbarkeit Prozentzahlen. Diese dürfen aber nicht als absolut verstanden werden, da kein fester Bezugspunkt besteht. Die Werte gelten nur im Vergleich untereinander:

Doch gerade dieser Vergleich ist wesentlich und erlaubt die Ergebnisse in Beziehung zueinander zu setzen.

IV Eigene Ergebnisse

1.) Gewebsanteile quantitativ

Gefäss	o,4 %
Bindegewebe	11,7 %
Gewebslücken	12,7 %
Epithel	6o,5 %
Muskulatur	14,7 %

Epithel stark	13,9 %
mittel	75,2 %
schwach gefärbt	1o,9 %

2.) Abhängigkeit vom Alter

Bei obengenannter Aufteilung in 7 Altersgruppen zeigt sich, daß der Anteil an Epithelgewebe mit zunehmenden Alter ansteigt (von 57,4 % auf 66,8 %). Das Bindegewebe hat bei den 45 - 49 jährigen Patientinnen seinen höchsten Anteil (32,6 %). Die Prozentzahlen der Muskulatur und der Gewebslücken ergeben wohl keinen Hinweis auf eine Altersabhängigkeit. Die Gefässverteilung ist nicht ganz einheitlich, zeigt aber, daß mit höherem Alter die Gefässversorgung abnimmt. Der stark gefärbte Epithelanteil ist bei den Frauen bis 44 Jahren am größten (21,9 %).

Abhängigkeit vom Lebensalter

Tabelle 1

Alter	Therapie	Zahl	Gefäss	Bdg.	Lücke	Epithel	Muskulatur	Epithel	stark	mittel	schwach
unter 5o J.	ø	7	o,5	18,4	12,1	57,4	11,6		16,5	73,3	1o,2
	Strahlen	1	o,o	1,2	3,6	34,4	6o,8		83,7	16,3	o,o
5o - 59 J.	ø	28	o,5	13,5	11,6	59,1	15,3		13,4	77,1	9,5
	Strahlen	3	o,1	6,5	14,4	51,5	27,5		15,5	65,6	18,9
ab 6o J.	ø	43	o,3	1o,3	13,6	63,5	12,3		12,4	76,o	11,6
	Strahlen	3	o,3	4,1	1o,7	62,3	22,6		19,2	73,4	7,4

Jene Fälle, die strahlentherapeutisch vorbehandelt sind, stellen nur einen verhältnismäßig geringen Anteil des bearbeiteten Krankenguts dar (7 Fälle). Deshalb wäre es zu gewagt, Tendenzen durch ihren Vergleich untereinander feststellen zu wollen. Aber im Vergleich zu den unbehandelten Carcinomen kann man Folgendes sehen: Der Anteil an Epithel und Bindegewebe ist bei den vorbestrahlten Carcinomen geringer als bei den unbehandelten, jener an Myometrium aber höher. Bei der Aufgliederung des Epithels fällt auf, daß der stark gefärbte Anteil gegenüber dem unbehandelten Carcinom vergrößert ist.

Wir teilten nun die Präparate in 3 Altersgruppen ein (Tab. 1), so daß die Patientinnen der ersten Gruppe zumeist in der Menopause, die der zweiten (5o - 59 Jahre) im Postklimakterium und die dritte Gruppe im Senium liegt. Dabei ergibt sich, daß das Corpuscarcinom in seinem Enzymmuster vom Alter abhängig ist. Mit steigendem Alter nimmt der Anteil an Epithelgewebe zu, die Gefässversorgung nimmt dagegen ab. Im höheren Alter ist auch der Prozentsatz jener Präparate mit hohem Lactatdehydrogenase-Gehalt geringer als bei jüngeren Patientinnen.

Abhängigkeit vom Ausbreitungsstadium

Tabelle 2

Stadium	Therapie	Zahl	Gefäss	Bdg.	Lücke	Epithel	Muskulatur	Epithel	stark	mittel	schwach
I	ø	57	o,4	14,4	12,3	61,3	11,6		12,1	76,8	11,1
	Strahlen	4	o,1	o,7	12,3	47,9	39,o		37,4	59,3	3,3
II	ø	14	o,4	13,7	16,1	58,1	11,7		14,9	74,9	1o,2
	Strahlen	1	o,3	19,2	11,5	67,7	1,3		o,8	53,1	46,1
III	ø	5	o,2	9,o	12,5	67,5	1o,8		16,o	77,o	7,o
	Strahlen	2	o,2	5,6	9,1	58,3	26,8		18,6	71,4	1o,o
IV	ø	4	o,5	1o,1	5,6	61,4	22,4		16,5	75,5	8,o
	Strahlen	-	-	-	-	-	-		-	-	-

3) Abhängigkeit von der Ausdehnung des Carcinoms (Tab. 2)

Der Epithelanteil des Carcinom-Gewebes ist bei den Stadien I, II und IV ziemlich gleich, bei Stadium III grösser. Der Prozentsatz an Bindegewebe nimmt mit höherem Stadium ab. Dementsprechend ist der Anteil der Lücken im Stadium II besonders groß und bei den Fällen des Stadium IV besonders klein (Tab. 2).

Die Anzahl der Gefäße ist uneinheitlich, ist aber im Stadium IV gegenüber den restlichen Carcinomen vermehrt.

Der Anteil stark gefärbter Regionen steigt mit zunehmendem Stadium an. Der schwach gefärbte Rest verhält sich umgekehrt.

Die Einordnung der strahlentherapeutisch vorbehandelten Carcinomfälle erscheint schwierig, da nur wenige (7) vorliegen und diese nur über 3 Stadien verteilt sind. Es ergeben sich sehr große Schwankungen, die keinen sicheren Hinweis ergeben.

Abhängigkeit von der Vorbehandlung

Tabelle 3

Vorbehandlung	Zahl	Gefäss	Bdg.	Lücke	Epithel	Muskulatur	Epithel	stark	mittel	schwach
Strahlen	7	o,2	4,7	11,3	53,7	3o,1		26,8	62,4	1o,8
keine Vorbehandlung	8o	o,4	12,4	12,8	61,2	13,2		13,o	76,2	1o,8

4) Abhängigkeit von der Vorbehandlung (Tabelle 3)

Der Epithelanteil ist bei den vorbestrahlten Carcinomen geringer als bei den nicht bestrahlten. Auch der Anteil an Bindegewebe liegt bei letzteren niedriger. Umgekehrt verhält es sich mit der Muskulatur. Die Gefässversorgung ist bei den vorbestrahlten Corpuscarcinomen schlechter. Sie haben aber einen höheren Prozentsatz stark gefärbter Präparate.

Abhängigkeit von der Invasion ins Myometrium

Tabelle 4

Wachstum		Therapie	Zahl	Gefäss	Bdg	Lücke	Epithel	Muskulatur	Epithel	stark	mittel	schwach
XX		ø	13	o,3	27,2	14,3	56,8	1,4		9,2	79,1	11,7
		Strahlen	1	o,3	19,2	11,5	67,7	1,3		o,8	53,1	46,1
XXN	A	ø	3o	o,3	22,5	14,o	57,1	6,1		12,o	75,9	12,1
	B	ø	3o	o,4	1,1	11,1	61,7	25,7		17,5	75,4	7,1
XNN	A	ø	19	o,4	26,3	12,4	6o,o	o,9		8,8	8o,9	1o,3
	B	ø	19	o,6	1,9	1o,8	62,3	24,4		14,3	77,3	8,4
NN		ø	18	o,5	1,5	11,o	6o,7	26,3		16,1	76,1	7,8
		Strahlen	5	o,1	o,6	12,o	48,9	38,4		34,8	61,8	3,4

XX = rein exophytisch wachsender Tumor
XXN = überwiegend exophytisch wachsender Tumor
XNN = überwiegend endophytisch wachsender Tumor
NN = rein endophytisch wachsender Tumor

A = exophytischer Teil
B = endophytischer Teil

5) Abhängigkeit von der Invasion ins Myometrium (Tab. 4)

Der Anteil an Epithelgewebe ist in rein exophytischen Tumoren und den exophytischen Anteilen der Carcinome mit invasiven Teilen kaum niedriger als bei der endophytischen Wachstumsform. Die Gefässversorgung scheint bei den Endophyten besser zu sein.
Es ist auch das Epithel stärker gefärbt als bei den exophytischen Wachstumsformen.

Die vorbestrahlten Carcinome haben in den exophytischen Regionen einen höheren Epithelanteil und auch eine bessere Gefässversorgung. Im Endophyten nimmt durch die Vorbestrahlung der Prozentsatz stark gefärbter Präparate zu. Dagegen hat der vorbestrahlte Exophyt mehr Carcinombezirke mit schwacher Anfärbbarkeit.

Abhängigkeit von der Differenzierung

Tabelle 5

Differenz.	Therapie	Zahl	Gefäss	Bdg.	Lücke	Epithel	Muskulatur	Epithel	stark	mittel	schwach
1	ø	4	o,4	2o,7	8,3	55,7	14,9		17,6	76,5	5,9
	Strahlen	-	-	-	-	-	-		-	-	-
1 - 2	ø	25	o,5	14,8	13,9	57,9	12,9		13,7	76,4	9,9
	Strahlen	1	o,o	1,2	3,6	34,4	6o,8		83,7	16,3	o,o
2	ø	2o	o,3	14,1	14,7	57,8	13,1		13,5	76,6	9,9
	Strahlen	1	o,3	19,2	11,5	67,7	1,3		o,8	53,1	46,1
2 - 3	ø	2o	o,4	9,6	8,6	67,o	14,4		11,9	77,9	1o,2
	Strahlen	2	o,3	o,8	18,8	59,6	2o,5		22,5	73,7	3,8
3	ø	1o	o,4	5,8	15,o	67,4	11,4		11,5	78,1	1o,4
	Strahlen	3	o,1	3,7	8,7	51,6	35,9		19,4	72,1	8,5

1 = hochdifferenziert
1 - 2 = Übergang von hoch- zu mitteldifferenziert
2 = mitteldifferenziert
2 - 3 = Übergang von mittel- zu entdifferenziert
3 = entdifferenziert

6) Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad (Tab. 5)

Der Anteil an Epithelgewebe nimmt mit zunehmender Differenzierung ab, dagegen steigt derjenige an Bindegewebe an. Muskulatur und Gefässanteil zeigen keine Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad. Entdifferenzierte Carcinome haben mehr schwach reagierendes Epithel als höher differenzierte.

Umgekehrt steigt der Anteil an stark gefärbtem Epithel mit der Differenzierung.

Bei unseren vorbestrahlten Corpuscarcinomen liegt eine für die geringe Anzahl ungünstige Verteilung vor, so daß man wohl keine Aussage machen kann.

Abhängigkeit von der Überlebenszeit

Tabelle 6

(unabhängig vom Stadium)

Überlebensz.	Therapie	Zahl	Gefäss	Bdg.	Lücke	Epithel	Muskulatur	Epithel	stark	mittel	schwach
bis 1 Jahr	Ø	7	o,5	1o,4	9,3	6o,9	18,9		1o,9	8o,4	8,7
	Strahlen	2	o,2	5,6	9,1	58,3	26,8		18,6	71,4	1o,o
1 - 5 J.	Ø	7	o,5	6,2	12,1	58,9	22,3		11,7	77,3	11,o
	Strahlen	1	o,3	19,2	11,5	67,7	1,3		o,8	53,1	46,1
über 5 J.	Ø	56	o,4	12,7	12,8	61,o	13,1		14,4	75,8	9,8
	Strahlen	1	o,1	o,1	23,9	48,8	27,1		24,6	7o,o	5,4

Abhängigkeit von der Prognose — Tabelle 7

(unter Berücksichtigung des Stadiums)

	Anzahl	Gefäss	Bdg.	Lücke	Epithel	Muskulatur	Epithel	stark	mittel	schwach
A 1	54	o,4	12,8	12,1	6o,5	14,2		13,9	76,1	1o,o
A 2	4	o,5	2,o	8,4	59,8	29,3		13,2	76,3	1o,5
B 1	1o	o,2	14,o	15,6	61,1	9,1		11,2	77,6	11,2
B 2	3	o,3	2o,o	12,7	62,9	4,1		2,5	72,7	24,8
C 1	6	o,4	7,9	19,7	58,8	13,2		24,1	68,5	7,4
C 2	5	o,4	8,2	1o,6	62,5	18,3		13,2	77,2	9,6
D 1	1	o,4	12,5	12,4	66,6	8,1		16,6	8o,8	2,6
D 2	3	o,6	9,3	6,7	56,1	27,3		14,9	74,o	11,1

A = Stadium I
B = Stadium II
C = Stadium III
D = Stadium IV

1 = 3 Jahre überlebt
2 = 3 Jahre nicht überlebt

7) Abhängigkeit von der Prognose (Tab. 6 und 7)

Berücksichtigt man das Stadium der carcinomatösen Gewebe nicht, läßt sowohl der Anteil an Epithel, Bindegewebe wie auch Muskulatur keine klare Tendenz erkennen. Mit grösserer Überlebenszeit nimmt aber der Prozentsatz stark gefärbter Präparate zu. (Tab. 6)

Beim Vergleich jener Fälle, die 1 Jahr überlebten, und denen, die vorher starben, ergibt sich unter Berücksichtigung des Stadiums: Epithel, Muskulatur und Bindegewebe haben bei den verschiedenen Stadien keine einheitliche Richtung. Der Gefässanteil ist bei den Fällen mit schlechter Prognose höher.

Jene Carcinomfälle mit einer Prognose über 1 Jahr haben mehr stark reagierendes Epithel als diejenigen, die 1 Jahr nicht überlebten. Umgekehrt zeigt eine schlechtere Prognose eine schwächere Reaktion des Epithels (Tab. 7).

V Diskussion

Schon beim Entnehmen, Fixieren und Einbetten des Objekts können Veränderungen auftreten, welche zu Fehlinterpretationen führen. Beim Einfrieren normal großer Gewebsteilchen auf dem Gefriermikrotom bilden sich verhältnismäßig grobe Eiskristalle, die zu Zerreißungen im Gewebe führen. Bei histochemischen Arbeiten ist aber diese Strukturveränderung nicht so wesentlich, da sie hinterher durch Verquellung wieder maskiert wird. Aber störend wirkt die eutektonische Trennung von festen Gewebsteilen und Wasser während des zu langsamen Auskristallisierens auf dem Gefriermikrotom (Neumann, 1958). Volumenveränderungen durch Schrumpfung und Quellung sowie Artefakte während des Schneidens zeigen sich als gewisse Fehlermöglichkeiten. Doch führt die Stauchung durch den Schneideprozess bei einer Volumenanalyse durch die Trefferanalyse nicht zu Fehlern, da trotz der artefiziellen Vorzugsrichtung alle Schnittpartien gleichartig gestaucht werden (Sitte, 1967). Aber die durch Fixation, Einbettung und Färbung verursachten Schrumpfungen sind nicht gleichmäßig verteilt. Deshalb muß man sämtliche Präparate dem gleichen Bearbeitungsprozess unterziehen (Haug, 1962). Neben diesen Fehlermöglichkeiten, die von Geräten und Methoden ausgehen, zeigen die Resultate

morphometrischer Analysen statistische Streuungen, die in der Natur der Objekte begründet sind. Nach den Gesetzen der Statistik läßt sich die Genauigkeit zwar beliebig steigern, wächst aber unterproportional zum Arbeitsaufwand. Bei vierfachen Messungen sinkt der Fehler nur auf die Hälfte (Sitte, 1967).

Der Fehler der Methode liegt beim einzelnen Präparat zwischen o,5 und 3 %. Außerdem hängt der Fehler des Endergebnisses von der Zahl der untersuchten Fälle ab. Bei manchen Gruppen konnten nur wenige Präparate untersucht werden, wodurch der Aussagewert eingeschränkt wird. Eine statistische Signifikanz kann nicht erzielt werden.
Die Aufgliederung des Epithels (starke, mittlere und schwache Anfärbbarkeit) ergibt keine absoluten Werte, da die Farbintensitäten nur subjektiv bestimmt wurden. Die Methode kann nur die relative Enzymverteilung innerhalb des carcinomatösen Gewebes angeben.

Mit zunehmendem Erkrankungsalter nimmt das stark gefärbte Epithelgewebe ab. Auch Pfleiderer (1968) stellt fest, daß bei Carcinomen jüngerer Frauen (unter 6o) die Reaktion zum Nachweis der Lactatdehydrogenase stärker ausfällt als bei älteren Patientinnen. Er findet bei den Greisinnen eher das solide und das stark schleimbildende Carcinom vorherrschend, bei den jüngeren Frauen aber den tubulären und sekrethaltigen Typ. Daher sucht er obengenannte Änderung der Enzymverteilung im zunehmendem Alter mit einem Verlust an funktioneller Differenzierung gleichzusetzen. Unsere Einteilung der Altersstufe wurde so angesetzt, daß Gruppe I eher vor der Menopause, Gruppe II im Postklimakterium und Gruppe III im Senium liegen: Vielleicht nimmt auch die Ovarialfunktion einen gewissen Einfluss auf die Enzymverteilung. Auch Pfleiderer, (1968) fand für Lactatdehydrogenase eine gewisse Hormonabhängigkeit. Das Ovarialcarcinom läßt diese Altersabhängigkeit nicht erkennen (Schaal-Schweizer, 1972).

Pfleiderer (1968) fand die Reaktion ausgedehnter, besonders metastasierender Carcinome wesentlich stärker als der circumscripten. Dies stimmt mit unserer Untersuchung überein: Die Epithelien mit hohem Gehalt

an Lactatdehydrogenase nehmen mit ansteigendem Stadium stetig zu. Ein ausgedehnter Tumor hat einen höheren Energieumsatz und evtl. eine höhere Wachstumspotenz, allerdings abhängig vom Zeitpunkt der Diagnosestellung: Daher wäre zu fordern, daß er auch in Bezug auf seine Enzymausstattung größere Mengen an Lactatdehydrogenase besitzt.

Pfleiderer (1968) fand bei endophytisch und stark infiltrierend wachsenden Tumoren eine verstärkte Reaktion der Lactatdehydrogenase. Dies stimmt mit unserer Untersuchung überein. Argast (1972) fand in biochemischen Arbeiten am Carcinom des Endometriums dagegen bei den Exophyten eine stärkere Enzymreaktion. Dies läßt sich dadurch erklären, daß er nicht getrennt nach Strukturelementen untersuchen konnte, sondern nur ein Homogenat zur Verfügung hatte. Dabei sind rein endophytische Wachstumsbezirke schlechter untersuchbar. Auch die bessere Gefässversorgung des Endophyten spricht für einen erhöhten Stoffwechsel und damit höheren Enzymgehalt. Vogel (1971) fand bei seiner histochemischen Untersuchung am Adenocarcinom der Endocervix ebenfalls für die Endophyten eher einen erhöhten Gehalt an Lactatdehydrogenase.

Im Gegensatz zu Pfleiderer (1968), der nur einen geringen Einfluss des Differenzierungsgrads auf die Enzymverteilung feststellt, ergibt sich bei vorliegender Arbeit eine klarere Tendenz:
Mit zunehmender Entdifferenzierung fällt der Anteil der stark gefärbten Carcinome ab. Allerdings machte Pfleiderer nur qualitative Untersuchungen. Im Gegensatz zu unserer Arbeit kam Argast (1972) in seiner biochemischen Untersuchung zu dem Resultat, daß der Gehalt an Lactatdehydrogenase in mittel- bis entdifferenzierten Carcinomen etwas höher liegt als in hochdifferenzierten. Allerdings hatte er nur ein Tumorhomogenat zur Verfügung: Mit zunehmender Entdifferenzierung steigt der Anteil an Epithelgewebe stark an und ergibt hier im Homogenat höhere Aktivitäten von Lactatdehydrogenase als im hochdifferenzierten Carcinom. Über das Ausmaß an Enzym in der einzelnen Epithelzelle kann aber eine biochemische Untersuchung keine Aussage machen.
Schaal-Schweizer (1972) kam in ihrer planimetrischen Arbeit am Ovarialcarcinom zum gleichen Resultat wie unsere Untersuchungen: Sie fand mit zunehmender Entdifferenzierung einen höheren Epithelgehalt und eine Abnahme der stark gefärbten Carcinome.

Entscheidend für die Prognose ist das Ausbreitungs-

stadium des Carcinoms. Außerdem verschlechtert höheres Alter und Entdifferenzierung die Prognose. Natürlich spielt auch die Therapie eine entscheidende Rolle. Nun ist es speziell für die Klinik interessant ob ein bestimmtes Verteilungsmuster der Lactatdehydrogenase Ausdruck einer bestimmten Prognose sein kann.
Patientinnen mit besserer Prognose haben konstant einen höheren Gehalt an Lactatdehydrogenase in allen Stadien. Schaal-Schweizer (1972) fand bei prognostisch schlechten Fällen einen hohen Epithelanteil, das stark gefärbte invasive Einzelzellen besitzt.
Die bessere Gefässversorgung der prognostisch ungünstigeren Fälle zeigt wohl eine allgemein aktivere Stoffwechseltätigkeit jener Tumoren. Dies könnte eine größere Wachstumspotenz und dadurch einen größeren Malignitätsgrad von jenem Gewebe anzeigen. Dies würde eigentlich für einen Erfolg für intracavitäre Vorbestrahlung sprechen: Diese Gewebe haben einen höheren Gehalt an Lactatdehydrogenase und eine geringere Gefässversorgung ebenso wie die prognostisch günstigeren Fälle.
Diesem Erfolg widerspricht aber die klinische Erfahrung in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen. Man muss berücksichtigen, daß die vorbestrahlten Carcinome nur 9 Prozent (8 Fälle) des untersuchten Krankenguts ausmachen, und daher keinen sehr großen Aussagewert besitzen.

VI Zusammenfassung

Es werden 92 Carcinome des corpus uteri mit enzymhistochemischer Methode quantitativ untersucht nach dem Prinzip des Punktzählverfahrens (Trefferanalyse): Es wird das Verteilungsmuster der Lactatdehydrogenase und die prozentuale Aufteilung der verschiedenen Strukturelemente ermittelt. Dabei wird versucht, die Lactatdehydrogenase-Aktivitäten in Beziehungen zu setzen zu klinischen und pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten:

1) Teilt man die Altersstufen in Gruppen mit je 5 Jahrgängen ein, sieht man keinen Zusammenhang zwischen der Verteilung der Lactatdehydrogenase und dem Lebensalter. Nimmt man aber 3 Patientengruppen, deren erste überwiegend vor der Menopause, die zweite im Postklimakterium und die dritte im Senium liegen, zeigt sich: Mit höherem Alter steigt der Epithelanteil; der Prozentsatz an Bindegewebe und die Gefässversorgung nehmen dagegen ab. Das Epithel ist im höheren Lebensalter stärker gefärbt.

2) Die Untersuchung nach einem Zusammenhang zwischen Tumorausdehnung und Verteilung der Lactatdehydrogenase ergibt: Mit ansteigendem Stadium nimmt der Anteil jener Carcinomfälle zu, die hohe Aktivitäten an Lactatdehydrogenase aufweisen.

3) Bei der Untersuchung auf eine Abhängigkeit zwischen der carcinomatösen Invasion ins Myometrium und dem Lactatdehydrogenase-Gehalt zeigt sich: Das Epithel ist bei den reinen Endophyten und im endophytischen Teil jener Tumoren mit beiden Wachstumsformen stärker gefärbt als in den Exophyten.

4) Das Verteilungsmuster der Lactatdehydrogenase ergibt auch Zusammenhänge mit dem Differenzierungsgrad: Mit zunehmender Differenzierung nimmt der Anteil an Epithel ab, jener an Bindegewebe nimmt zu. Mit zunehmender Entdifferenzierung ist das Epithel schwächer gefärbt.

5) Ohne und mit Berücksichtigung des Stadiums zeigt sich, dass Carcinomfälle mit besserer Prognose einen höheren Gehalt an Lactatdehydrogenase besitzen.

6) Intracavitär vorbestrahlte Corcinome haben weniger Epithel und Bindegewebe als vorbestrahlte, aber einen höheren Anteil an Muskulatur. Auch die Gefässversorgung ist schlechter.
Die vorbestrahlten Tumoren haben einen höheren Gehalt an Lactatdehydrogenase.

VII Autorenverzeichnis

Abderhalden, R.: Klinische Enzymologie (Thieme-Verlag, Stuttgart, 1958).

Adams, M.L.; Kenyon, A.J.; Jones, N.F.; Schmidt, N.F. and Kim, S.N.: Lymphoproliterative diseases of fowl: alteration in lactate dehydrogenase isoenzymes associated with lymphoblastic leucemia. J. of Nat. Cancer Inst. 46, 43 - 48 (1964).

Aisenberg, A.C.: The glycolysis of respiration of tumors (Academic Press, New York and London, 1961).

Argast, G.: Biochem. Untersuchungen am Karzinom des Corpus uteri (Inaugural - Dissertation, Universitäts-Frauenklinik Tübingen, 1972).

Bär, U.; Schmidt, E. und Schmidt, F.W.: Enzym-Muster und Isoenzyme menschlicher Tumoren. Klin. Wschr. 41: 977-988 (1963).

Boutselis, J.G.; Bair, J.R.; Vorys, N. and Ullery, J.C.: Carcinoma of the uterine corpus. Amer. J. Obstet. Gynec. 85: 994-1102 (1963).

Cohen, S.; Bitensky, L.; Chayen, J.; Cunningham, G.J. and Russell, J.K.: Histochemical studies on the human endometrium. Lancet: 56-59 (1964).

Geisler, H.E.; Huber, C.P. and Rogers, S.: Carconoma of the endometrium in premenopausal women. Amer. J. Obstet. Gynec 104: 657-663 (1969).

Haug, H.: Bedeutung und Grenzen der quantitativen Methoden in der Histologie. Med. Grundlagenforschung 4, 299-345 (1962).

Karlson, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie. (Thieme Verlag, Stuttgart, 6. Auflage (1967).

Karzel, M.: Vorkommen und Verteilung der alkalischen Phosphatase im Ovarialcarcinom. Inaugural - Dissertation, Tübingen (1972).

Kidess, E.: Biochemische Enzymuntersuchungen am Ovarial-Carcinom (Habilitationsschrift Tübingen, 1969).

Lindenschmidt, W. und Zeile, T.: Das Verhalten der Aldolase und der Lactatdehydrogenase im menschlichen Endometrium. Zbl. Gynäk. 84: 577-6o2 (1963).

Morlok, K.F.: Die Verteilung der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase im Ovarialcarcinom. Inaugural - Dissertation Tübingen (1972).

Neumann, K.: Das Kryostatverfahren. Im Handbuch der Histochemie, Band 1, 1. Teil, 7-1o (Fischer Verlag, Stuttgart, 1958).

Pfleiderer, A.: Enzymhistochemische Untersuchungen am Carcinom des Corpus uteri. Bibliotheka Gyn. 49 (Karger Verlag, Basel, New York, 1968).

Pfleiderer, A.: Histochemical study of endometrial carcinoma. Amer. J. Obstet. Gynec. 1o4, 823-828 (1969).

Pfleiderer, A.: Vorkommen und Verteilung von Lactat-Dehydrogenase (LDH) und sog. Leucinaminopeptidase beim Ovarialcarcinom. Vortrag bei der 5. Akadem. Tagung deutschspr. Prof. u. Privatdoz. f. Geburtsh. u. Gyn. (11. - 13.6.68 in Graz).

Pfleiderer, A.; Kidess, E. und Jung, G.: Klinik und Pathologie der LDH im Ovarialcarcinom. Z. Krebsforschung, 72, 329-34o (1969).

Pfleiderer, A. und Teufel, G.: Enzymaktive Stromazellen in Ovarialtumoren. Arch. Gynäk. 21o, 15o-163 (1971).

Reeves, B.D.; Scanlon, E.F.; Forman, D.T. and Calhoun, D.W.: A lactic dehydrogenase isoenzyme index and breast cancer. Amer. J. Obstet. Gynec. 1o5 (1969).

Roman, T.N.; Beck, R.P. and Latour, J.P.A.: Correlations of histologic grading with 5 year survival rates in endometrial carcinoma. Amer. J. Obstet. Gynec. 97, 117-119 (1967).

Sall, S.; Sonnenblick, B. and Stone, M.L.: Factors affecting survival of patients with endometrial adenocarcinom. Amer. J. Obstet. Gynec. 1o7, 116-123 (197o).

Schaal-Schweizer, R.: Planimetrische Untersuchungen über die Lactatdehydrogenase-Verteilung beim Ovarialcarcinom (Inaugural-Dissertation Tübingen, 1972).

Siebert, G.: Enzyme und Substrate der Glykolyse in isolierten Zellkernen. Biochem. Z. 334, 369-387 (1961).

Siebert, G. and Humphrey, G.B.: Enzymology of the nucleus. Advances in Enzymology 27, 27o - 271 (1965).

Thiery, M. and Willighagen, R.G.J.: Enzyme histochemistry of adenocarcinoma of the endometrium including hormone induced changes. Amer. J. Obstet. Gynec. 99, 173-181, (1967).

Vogel, H.P.: Histochemische Untersuchungen am Adenocarcinom der Endocervix. Inaugural - Dissertation Tübingen (1971).

Wachsmuth, E.D.: Wirkung von Ploidiestufen auf die Differenzierung von Enzymen am Beispiel der LDH - Isoenzyme des Menschen (Klin. Wschr. 43, 69-72, 1965).

Wachstein, M.: Histochemistry of Enzymes in Tumors. Im Handbuch der Histochemie, Band VII, 2. Teil, 73-153 (Fischer Verlag, Stuttgart, 1958).

Wade, M.E.; Kohorn, E.J. and Morris, J.McL.: Adenocarcinoma of the endometrium. Amer. J. Obstet. Gynec. 99, 869-876, (1967).

Weibel, E.R. und Elias, H.: Quantitative Methoden in der Morphologie (Springer Verlag, Heidelberg, New York, 1967).

Wieland, F.; Pfleiderer, G. und Ortanderl, F.: Über die Verschiedenheit der LDH; III: Vergleiche der LDH aus verschiedenen Rattenorganen. Biochem. Z. 331, 1o3-1o9 (1959).

Wieland, T. and Pfleiderer, G.: Multiple Formen von Enzymen. Advances in Enzymology. 25, 334-341 (1963).

L e b e n s l a u f

Als Sohn des Prokuristen Hermann Krautter und seiner Frau Maria, geborene Böhmerle, wurde ich, Hermann Krautter, am 21. Januar 1947 in Esslingen geboren. Ab 1954 besuchte ich die Grundschule und ab 1958 das Schelztor-Gymnasium in Esslingen. 1960 wechselte ich in das humanistische Georgii-Gymnasium und machte dort 1966 die Reifeprüfung.

Anschließend begann ich das Studium der Psychologie an der Universität Tübingen, wechselte aber 1967 über zu Medizin. Hier legte ich im September 1970 die ärztliche Vorprüfung ab.
Im Februar 1971 heiratete ich meine Frau Marie-Louise, geborene Balmer.
Das medizinische Staatsexamen habe ich am 25. Januar 1974 in Tübingen abgelegt.